

RAZINE TNF- α U SLINI BOLESNIKA SA SINDROMOM PEČENJA USTA

SALIVARY LEVELS OF TNF α CYTOKINE OF PATIENTS WITH BURNING MOUTH SYNDROME

Daria Simčić¹, Sonja Pezelj-Ribaric¹, Renata Gržić¹, Jelena Horvat¹, Gordana Brumini¹,
Miranda Muhvić-Urek¹

SAŽETAK

Cilj: Etiologija sindroma pečenja usta (engl. burning mouth syndrome – BMS), još je uvijek nepoznata, iako se mnogobrojnim lokalnim, sistemskim i psihološkim čimbenicima pripisuje etiopatogenetska važnost. Smatra se da razni citokini utječu na razvoj BMS-a, no ni jedan specifični citokin nije određen kao glavni čimbenik. Cilj ovoga istraživanja bio je ocijeniti razinu TNF- α u slini bolesnika sa sindromom pečenja usta, u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom približne dobi.

Ispitanici i postupci: Uzorci sline uzeti od 30 bolesnika sa sindromom pečenja usta, u dobi od 55 do 65 godina, testirani su na prisutnost TNF- α , korištenjem enzimske imunoanalize. U kontrolnoj skupini bilo je 30 zdravih pojedinaca, u dobi od 55 do 65 godina.

Rezultati: Koncentracije TNF- α u slini, zamjetno je bila povišena u bolesnika s BMS-om, u usporedbi sa zdravim pojedincima: srednja vrijednost $4,36 \pm 0,11$ nasuprot $3,96 \pm 0,05$ pg/ml; $p < 0.001$.

Zaključak: U bolesnika sa sindromom pečenja usta, povišena je vrijednost TNF- α u slini. Ta laka, neinvazivna tehnika sakupljanja uzoraka, čini oralne tekućine vrijednim dijagnostičkim kliničkim instrumentom.

Ključne riječi: čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α), pečenje usta

UVOD

Bolesnici s trajnim, bolnim osjećajem pečenja sluznice usne šupljine, predstavljaju svakodnevni problem u stomatološkoj ordinaciji, i poseban su izazov s obzirom

SUMMARY

Aim: The etiology of BMS remains unknown, although a number of local, systemic and psychological factors have been proposed as being of etiopathogenic importance. Role of various cytokines has been implicated in the development of BMS, but no specific cytokine could be determined as a major contributor to the BMS. The aim of this study was to evaluate level of salivary TNF- α in patients with BMS, compared with age-matched healthy control volunteers.

Subjects and methods: Whole saliva from 30 patients with BMS, age range 55-65 was tested for the presence of TNF- α by enzyme immunoassay. Control group consisted of 30 healthy participants, aged 55-65 years.

Results: Saliva TNF- α concentrations in BMS was significantly increased in patients compared to healthy subjects: mean $4,36 \pm 0,11$ vs. $3,96 \pm 0,05$ pg/ml; $p < 0.001$.

Conclusion: In patients with BMS, TNF- α level in saliva are elevated. This easy, non-invasive nature of sample collection makes the oral fluid a valuable clinical tool.

Keywords: tumor necrosis factor-alpha, burning mouth

¹Katedra za bolesti usta, Studij stomatologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 16. 3. 2006.

Prihvaćeno: 12. 9. 2006.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sonja Pezelj-Ribaric, dr. stom., Studij stomatologije, Medicinski fakultet sveučilišta u Rijeci, Krešimirova 40, 51000 Rijeka, tel. 051 345 634, faks 051 354 630, e-mail: sonja.pezelj-ribaric@medri.hr

na dijagnostiku i terapiju. Kada simptomi pečenja sluznice usta traju šest mjeseci, a nisu dokazane objektivne kliničke promjene niti poremećaji organskoga sustava, to se stanje naziva sindromom pečenja usta (engl. burning mouth syndrome – BMS).^{1,2}

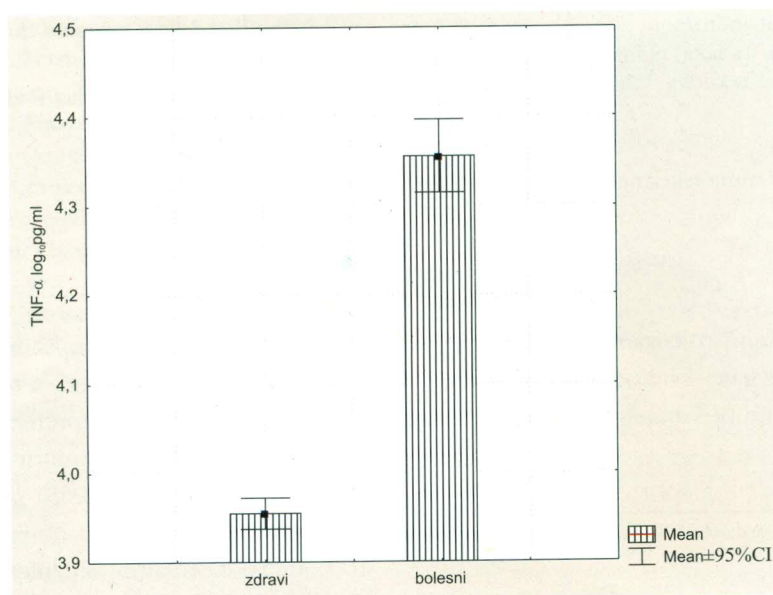
Sindrom pečenja usta obilježuje trajni, bolni osjećaj na klinički normalnoj sluznici usne šupljine. Oboljeli često navode mnogobrojne oralne simptome, uključujući pečenje, suhoću i promjenu okusa. Simptomi pečenja usta češći su u žena, poglavito nakon menopauze.³

Tipično je da se bolesnici bude bez bolova, te primjećuju porast simptoma tijekom dana i navečer. Etiologija BMS-a još uvijek nije poznata, iako su u etiopatogenezi predloženi mnogobrojni lokalni čimbenici organskoga sustava, te psihološki čimbenici. Ipak, ta stanja nisu dosljedno povezana sa sindromom, niti je njihova terapija imala bitnijeg utjecaja na simptome pečenja usta. Nedavna su istraživanja ukazala na disfunkciju nekoliko moždanih živaca povezanih s osjetom okusa, kao mogućeg uzroka sindroma pečenja usta.⁴ U više od polovice bolesnika sa sindromom pečenja usta, početak je bolova spontan, bez mogućnosti identifikacije čimbenika koji djeluje kao okidač. Približno trećina oboljelih povezuje vrijeme početka bolova sa stomatološkim zahvatom, nedavnom bolešću, ili tijekom liječenja (uključujući liječenje antibioticima). Bez obzira na obilježje nastupa bolova, jednom kada pečenje započne, često traje tijekom više godina.⁵ Osjećaj pečenja često se pojavljuje na više mjesta usne šupljine u kojoj su najčešće zahvaćene prednje dvije trećine jezika, prednji dio tvrdoga nepca i sluznica donje usne.⁶

TNF- α ima bitno djelovanje na imunološki i hematopoetski sustav. Važan je njegov učinak na makrofage, pa je uz interferon α jedan od najvažnijih aktivatora makrofaga. Tijekom infekcije tkiva, lokalni monociti-makrofagi bivaju stimulirani, i luče IL-1, IL-8 i TNF- α , koji se otpuštaju u međustaničnu tekućinu i ulaze u krv. Dio citokina biva zarobljen na proteoglikanima međustaničnih proteina i endotela krvnih žila. Pod utjecajem tih citokina, osobito TNF- α , dolazi do širenja i povećane

propusnosti krvnih žila, što uzrokuje ektravazaciju leukocita iz krvi u inficirano područje.^{7,8} U istraživanjima raznih autora,^{9,10} opisana je povišena koncentracija proinflammatoryh citokina (TNF- α , IL-6, IL-8) u serumu oboljelih od opetovanih aftoznih ulceracija. TNF- α dokazan je u slini i u tkivu bolesnika s oralnim lihenom planusom.¹¹ A. Khan i suradnici,¹² iznose pretpostavku o tomu da Langerhansove stanice ili keratinociti predlažu antigene CD4+ limfocitima koji izlučuju IL-2 i IFN γ , te aktiviraju CD8+ citotoksične limfocite. CD8+ limfociti izlučuju proinflammatory citokine IL-6 i TNF- α , koji potiču upalni odgovor. Uz proinflammatory djelovanje, TNF- α inducira apoptozu keratinocita. U prilog je tomu i novija studija A. Sklavounou-Andropoulou,¹³ koja opisuje povišene vrijednosti TNF- α i apoptogenih molekula u serumu oboljelih od oralnoga lihen. Unatoč mnogim spoznajama o sustavu citokina, točan mehanizam kojim stanice imunološkoga sustava integriraju i interpretiraju signale posredovane citokinima, i dalje je malo poznat. Naime, malo se zna o razini salivarnoga TNF- α , napose u bolesnika s BMS-om.

Uzrok sindroma pečenja usta, jednako kao i patogenetski mehanizmi u pozadini, još su uvijek nepoznati. Smatra se da je etiologija višečimbenička, te uključuje međudjelovanje bioloških i psiholoških čimbenika. Dokazano je da je zamjetan broj lokalnih, oralnih čimbenika povezan sa sindromom pečenja usta, uključujući kserostomiju, hiposalivaciju, poremećaj okusa, oralnu kandidijazu, poremećaje temporomandibularnoga zgloba i alergijske reakcije.¹⁴



Slika 1. Razina TNF- α u slini zdravih ispitanika i bolesnika s BMS-om

Figure 1. Level of TNF- α in the saliva of healthy individuals and patients with BMS

ISPITANICI I METODE

U ovo je istraživanje uključeno trideset bolesnika s BMS-om. Kontrolnu skupinu sastavljalo je trideset zdravih osoba približne dobi. Klinički pregled obavljen je prema standardnim kliničkim kriterijima. Nakon potpisivanja informativnoga pristanka i uzimanja medicinske, stomatološke i socijalne anamneze, svaki je pojedinac ispljunuo 10 ml nestimulirane cijele sline u sterilnu epruvetu. Svi uzorci sline sudionika sakupljeni su u sjedećem položaju. Poslije, ti su uzorci do početka analize bili pohranjeni na temperaturi od -80°C . Za potrebe određivanja salivarne razine TNF- α , korišten je enzimotest (Sigma Immunochemicals, St Louis MO, SAD). Analiza je provedena prema uputama proizvođača, a rezultati su izraženi u pg/ml. Podaci su izneseni u srednjim vrijednostima, s pripadajućim standardnim devijacijama. Dobiveni rezultati uspoređeni su pomoću jednosmjernog ANOVA testa. Statistički zamjetna razlika definirana je na razini $p < 0.05$.

REZULTATI

Razina TNF- α , izmjerena je u slini kontrolne skupine, jednako kao i u bolesnika s BMS-om (slika 1.).

Koncentracija TNF- α , izmjerena je u uzorcima sline 30 bolesnika koji pate od sindroma pečenja usta, kao i u 30 zdravih ispitanika. Prosječna vrijednost koncentracije TNF- α , zamjetno je bila viša u skupini bolesnika s BMS-om: srednja vrijednost $4,36 \pm 0,11$ pg/ml; u usporedbi s kontrolnom skupinom: srednja vrijednost $3,96 \pm 0,05$ pg/ml ($p < 0.001$). Statistički, razlika je bila bitna na razini $p < 0.001$.

Valja navesti da je najviša vrijednost TNF- α a u kontrolnoj skupini bila niža od najniže vrijednosti TNF- α u bolesnika s BMS-om.

RASPRAVA

Sindrom pečenja usta obilježuje osjećaj pečenja jezika ili drugih dijelova usne šupljine, najčešće bez kliničkih i laboratorijskih nalaza. Oboljeli se često žale na mnogobrojne oralne simptome, uključujući pečenje, suhoću usta i promjenu okusa. Bolovi su jedan od najuobičajenijih simptoma, i najčešće ukazuju na oštećenje tkiva kao posljedicu raznih vanjskih ili unutarnjih čimbenika. Neovisno o tomu, svi dugotrajni bolovi koji ne zadovoljavaju kriterije određene vrste kranijalne neuralgije ili drugog općepisanoga bolnoga sindroma, Društvo za glavobolju (Headache Society) definira kao atipične orofacijalne bolove. Takvi bolovi ne slijede uobičajene anatomske putove bolnih podražaja, odnosno odgo-

varajuće fiziološke mehanizme, ne mogu se olakšati presijecanjem puta živčanoga vlakna, te nemaju poznato neuropatsko, izvanneuralno ili središnje podrijetlo.¹⁵ Atipični bolovi lica, zajedno sa stomatodinijom u koju pojedini autori svrstavaju sindrom pečenja usta, atipična odontalgija, poremećaji mišića žvakača i temporo-mandibularnoga zgloba, te idiopatska disgeuzija, tvore skupinu idiopatskih orofacijalnih bolova.¹⁶ Unatoč mnogobrojnim istraživanjima koja su se bavila problemom etiologije atipičnih bolnih poremećaja, još uvijek nije u potpunosti definiran jasan uzročni čimbenik ili mehanizam odgovoran za takvo bolno stanje. Više su puta istraživani mogući lokalni, sistemski, neurološki i psihološki čimbenici.^{17,18}

Sindrom pečenja usta mora se uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi, u slučajevima kada su isključeni mogući zubni ili medicinski uzroci. Oralna sluznica klinički normalnoga izgleda, koja nije u skladu s bolesnikovim naglašenim pritužbama, kao i kriterij vremena, važni su čimbenici u diferencijalnoj dijagnozi.¹⁹

TNF je citokin koji je početka bio definiran kao uzrok hemoragične nekroze pojedinih tumora, no dokazano je poslije da se radi o jednakoj molekuli kao i kahektin – serumski otprije poznat kao protein gladovanja tijekom kroničnih bolesti.²⁰

U našem smo istraživanju ustanovili zamjetno veće količine TNF- α u svim uzorcima sline dobivenim od bolesnika s BMS-om, u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Očito je da pojačana proizvodnja TNF- α u slini, odražava kliničke promjene.

U dostupnoj literaturi nema jedinstvena stava o uzroku razvoja sindroma pečenja usta. Autori najčešće zaključuju kako poradi procjene razvoja sindroma pečenja usta, u obzir valja uzeti mnogobrojne uzročne čimbenike koji u većine bolesnika nisu zajednički. Različite, višestruke funkcije TNF- α , potvrđuju takvu pretpostavku o razvoju sindroma pečenja usta. Povećane koncentracije TNF- α ustanovljene u ovome istraživanju, daju moguće objašnjenje uzrocnoga mehanizma BMS-a kroz imunološke reakcije tijekom upale.

Zbog činjenice da je BMS višezročni poremećaj, potrebno je analizirati mnogobrojne imunološki aktivne tvari, budući da njihova proizvodnja i učinak ovise o mnogim, različitim i preklapajućim čimbenicima. Buduća istraživanja valja zasnivati na kombiniranim analizama imunološki aktivnih tvari koje bi mogle biti korisne u procjeni rizika obolijevanja od BMS-a, kao i na kvalitetno propisanoj terapiji.^{21,22}

Oralne tekućine, kao "ogledalo organizma", pogodan su medij za analizu zdravlja i praćenje bolesti.

Mogućnost praćenja zdravstvenoga stanja, početka i napredovanja bolesti, te učinka terapije kroz neinvazivne postupke, najpoželjniji su cilj u promicanju i ostvarivanju zdravstvene skrbi.

LITERATURA

1. Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome and other oral sensory disorders: a unifying hypothesis. *Pain Res Manag* 2003;8:133-5.
2. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Leuci S, Lo Muzio L. The diagnosis of burning mouth syndrome represents a challenge for clinicians. *J Orofac Pain* 2005;19:168-73.
3. Buchanan J, Zakrzewska J. Burning mouth syndrome. *Clin Evid* 2004;12:1899-05.
4. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Posttraumatic stress disorder: psychopathology, medical management, and dental implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:5-11.
5. Maina G, Albert U, Gandolfo S, Vitalucci A, Bogetto F. Personality disorders in patients with burning mouth syndrome. *J Personal Disord* 2005;19:84-93.
6. Lavigne G, Woda A, Truelove E, Ship JA, Dao T, Goulet JP. Mechanisms associated with unusual orofacial pain. *J Orofac Pain* 2005;19:9-21.
7. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Ho V, Ondrey F. NF κ B dependent cytokines in different oral fluids from patients with oral lichen planus. *J. Clin Immunology* 2005;97:231-7.
8. Yamano S, Atkinson JC, Baum BJ, Fox PC. Salivary gland cytokine expression in NOD and normal BALB/c mice. *Clin Immunol* 1999;92:265-75.
9. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Hirota J, Osaki T. Serum cytokine levels in patients with oral mucous membrane disorders. *J Oral Pathol Med* 1991;20:275-9.
10. Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2004;33:133-9.
11. Pezelj-Ribarić S, Brekalo Pršo I, Abram M, Glažar I, Brumini G, Šimunović-Šoškić M. Salivary levels of tumor necrosis factor- α in oral lichen planus. *Med of Inflamm* 2004;13:131-133.
12. Khan A, Farah CS, Savage NW, Walsh LJ, Harbrow DJ, Sugerman PB. Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2003;32:77-83.
13. Sklavounou-Andrikopoulou A, Chrysomali E, Iakovou M, Garinis GA, Karameris A. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF-alpha, Fas/Apo-1 and Bcl-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2004;33:386-90.
14. Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28:350-354.
15. Woda A, Pionchon P. Orofacial idiopathic pain: clinical signs, causes and mechanisms. *Rev Neurol* 2001;157:265-83.
16. Macfarlane TV, Kincey J, Worthington HV. The association between psychological factors and oro-facial pain: a community-based study. *Eur J Pain* 2002;6:427-34.
17. Triantos D, Kanakis P. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of enalapril therapy. *Oral Dis* 2004;10:244-5.
18. Petavy-Catala C, Fontes V, Gironet N, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Clinical manifestations of the mouth revealing Vitamin B12 deficiency before the onset of anemia. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:191-4.
19. Souza PR, De Villa D, da Silva Carneiro SC, Ramos-e-Silva M. Stomatodynia or burning mouth syndrome. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003;11:231-5.
20. Sheng WS, Hu S, Ni HT, Rowen TN, Lokensgard JR, Peterson PK. TNF-alpha-induced chemokine production and apoptosis in human neural precursor cells. *J Leukoc Biol* 2005;78:1233-41.
21. Al Quran FA. Psychological profile in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:339-44.
22. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004;9:1-7.

Zahvala:

Ovo je istraživanje pomognuto sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije (0062058) Republike Hrvatske.